

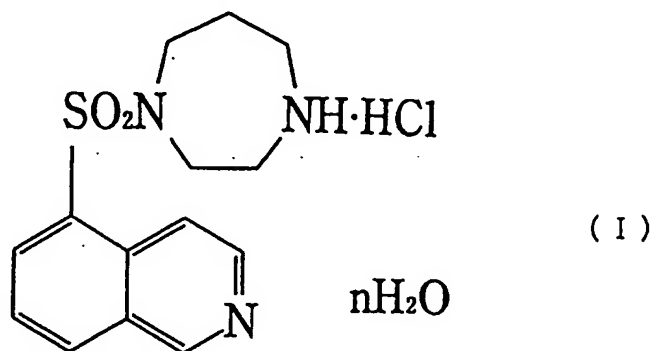
PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07D 401/12	A1	(11) 国際公開番号 WO97/02260
		(43) 国際公開日 1997年1月23日(23.01.97)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01698</p> <p>(22) 国際出願日 1996年6月19日(19.06.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/167460 1995年7月3日(03.07.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 川久保弘(KAWAKUBO, Hiromu)[JP/JP] 〒419-01 静岡県田方郡函南町大土肥5番地 フォンティーン小高311 Shizuoka, (JP)</p> <p>大野 勝(OHNO, Masaru)[JP/JP] 〒410-23 静岡県田方郡大仁町田京339-14 Shizuoka, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 片桐光治(KATAGIRI, Mitsuji) 〒107 東京都港区赤坂4丁目3番1号 共同ビル赤坂312号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: 1-(5-ISOQUINOLINESULFONYL)HOMOPIPERAZINE HYDROCHLORIDE HYDRATES</p> <p>(54) 発明の名称 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン塩酸塩・水和物</p> <div data-bbox="532 1247 1006 1512"><p style="text-align: center;">(I)</p></div> <p>(57) Abstract</p> <p>A 1-(5-isoquinolinesulfonyl)homopiperazine hydrochloride hydrate represented by following general formula (I) and containing from 2.5 to 15.5 % by weight of water (Karl Fischer method): wherein n is from 1/2 to 3. Compared with anhydrous 1-(5-isoquinolinesulfonyl)homopiperazine hydrochloride, the hydrate has very excellent molding characteristics. Thus it can be shaped into tablets having a sufficient hardness even under a relatively low tableting pressure. The low tableting pressure brings about large advantages, namely, the good elution properties of the tablets, prevention of a mortar and a pestle from being worn away due to the friction between them in the tableting step, etc.</p>		

(57) 要約

下記式



(但し、式中 n は 1 / 2 ~ 3 を意味する)

で表される水分含量が 2.5 ~ 15.5 重量% (カールフィッシャー法) の性質を有する 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン塩酸塩・水和物が開示される。本発明の水和物は 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン塩酸塩・無水物と比較して成形性が極めて優れるので、錠剤への製剤化過程において、比較的低い打錠圧でも十分な錠剤硬度が得られる。また、打錠圧が低くてすむので、錠剤の溶出性も良好であるばかりでなく、打錠の際の臼と杵の摩損も抑えることができるなど、大きな利点を有している。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

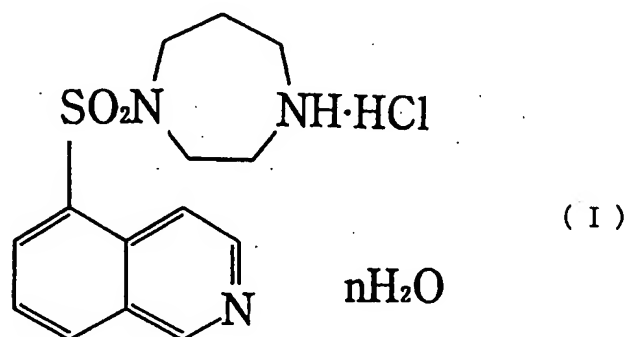
AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド		マダガスカル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェッコ共和国			NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム

明細書

1- (5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩・水和物

技術分野

本発明は、1- (5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン [1- (5-isoquinolinesulfonyl) homopiperazine] 塩酸塩の新規な水和物に関する。さらに詳しくは、本発明は下記式



(但し、式中 n は 1 / 2 ~ 3 を意味する)

で表され、水分含量が 2.5 ~ 15.5 重量% (カールフィッシャー法) の性質を有することを特徴とする 1- (5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩・水和物に関する。本発明の 1- (5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩・水和物は 1- (5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩・無水物と比較して成形性が極めて優れるので、錠剤への製剤化過程において、比較的低い打錠圧でも十分な錠剤硬度が得られる。また、打錠圧が低くて

すむので、錠剤の溶出性も良好であるばかりでなく、打錠の際の臼と杵の摩損も抑えることができるなど、大きな利点を有している。

従来技術

1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンは日本国旭化成工業株式会社によって開発されたイソキノリンスルホン酸アミド化合物であり、その製造法としては種々の方法が知られている。(化学合成法については、例えば、日本国特開昭61-227581号公報を参照)(この特開昭はUSP 4,678,783号及びEP公告0,187,371号に対応する)。その塩酸塩である1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン塩酸塩(以下、屢々、「塩酸ファスジル(fasudil hydrochloride)」と称す)は水に易溶な、融点217~223℃の無水結晶である。

1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン塩酸塩は優れた血管拡張作用を有し、経口投与製剤や注射投与製剤として用いられるエリル注(Eril Inj.)(登録商標;日本国旭化成工業株式会社)との商品名で、くも膜下出血術後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状の改善等を目的として臨床適用されている。その用法・用量は通常、成人には1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン塩酸塩として1回30mgを適当量の電解質液または糖液に希釈し、1日2~3回、30分間かけて点滴静注する。本剤の投与は、

くも膜下出血術後早期に開始し、2週間投与することが望ましく、1回30mgを望ましくは1日3回静注投与するものである。

従来、1-(5-イソキノリンスルホンイル)ホモピペラジン塩酸塩(塩酸ファスジル)の結晶としては無水結晶が報告されているにすぎず、その無水結晶は、1重量%(以下、屢々、単に%で示す)以下の水分を含有(カールフィッシャー法;以下、同様)する。その無水結晶における赤外分光光度計による赤外吸収スペクトル(ヌジョール法;以下、同様)は図1に示す通りであり、 1618 cm^{-1} 付近(イソキノリン骨格に基づく骨格振動、 ν_{aromatic})、 1588 cm^{-1} 付近(イソキノリン骨格に基づく骨格振動、 ν_{aromatic})、 1338 cm^{-1} 付近(スルホンアミドの逆対称伸縮振動、 $\nu_{\text{antisymmetric SO}_2}$)、 1160 cm^{-1} 付近(スルホンアミドの対称伸縮振動、 $\nu_{\text{symmetric SO}_2}$)の各波数に特徴的な赤外吸収スペクトルを有し、また粉末X線回折(日本国理学電機工業株式会社製粉末X線回折計SG-7; Target: Cu、Kv-mA: 30-10、Filter: Ni; 以下、同様)の回折角(2θ)は 14.7 、 16.6 、 17.5 、 20.5 、 24.6 、 25.5 付近(なお誤差範囲としては ± 0.2)であり、特に 17.5 、 24.6 付近に特徴的回折角が認められる。

さらに熱分析(日本国理学電機工業製熱分析計TAS-2

00；以下、同様）においても1-（5-イソキノリンスルホン）ホモピペラジン塩酸塩の無水結晶は図2に示す通り、無水結晶特有の吸熱ピーク（222.5℃）のみを示した。

また、1-（5-イソキノリンスルホン）ホモピペラジン塩酸塩の無水結晶はその原体特性として特異な味（苦み）を有しているため製剤化においてフィルムコーティングが必須であり、そのためには錠剤特性として高い硬度が要求される。しかし、従来技術で得られる1-（5-イソキノリンスルホン）ホモピペラジン塩酸塩の無水結晶は、十分な錠剤硬度を得るためには高い打錠圧が必要であるが、打錠圧の上昇に伴い錠剤の溶出性の変化（低下）が認められる。

従って、1-（5-イソキノリンスルホン）ホモピペラジン塩酸塩の無水結晶を用いて高含量製剤（錠剤）を製造する場合、良好な硬度と溶出性を付与させるためには多量の賦形剤、崩壊剤が必要となり、サイズの大きな製剤となる。

さらに、1-（5-イソキノリンスルホン）ホモピペラジン塩酸塩の無水結晶は水分含量が不安定であるという問題を有している。

発明の概要

かかる状況において本発明者らは、前記問題点を解決すべく種々検討したところ、従来の無水結晶以外の新しい結晶が存在することを見い出した。即ち、本発明者らは、無水結晶以外の新しい結晶として、成形性が良好で、製剤化（錠剤化）

において極めて良好な結果を示す、新規な 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩・水和物（以下、屡々、「塩酸ファスジル・水和物」と称す）を見い出した。

本発明は上記の知見に基づいて完成されたものである。

従って、本発明の主たる目的は、優れた成形性及び安定性を有する、1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩の新規水和物を提供することにある。

本発明の上記及び他の諸目的、諸特徴並びに諸利益は、添付の図面を参照しながら述べる次の詳細な説明及び請求の範囲の記載から明らかになる。

図面の簡単な説明

図 1 は、参考例 1 で得た塩酸ファスジル無水物の赤外吸収スペクトル図である。

図 2 は、参考例 1 で得た塩酸ファスジル無水物の熱分析チャート図である。

図 3 は、実施例 1 で得た塩酸ファスジル 3 水和物の赤外吸収スペクトル図である。

図 4 は、実施例 1 で得た塩酸ファスジル 3 水和物の熱分析チャート図である。

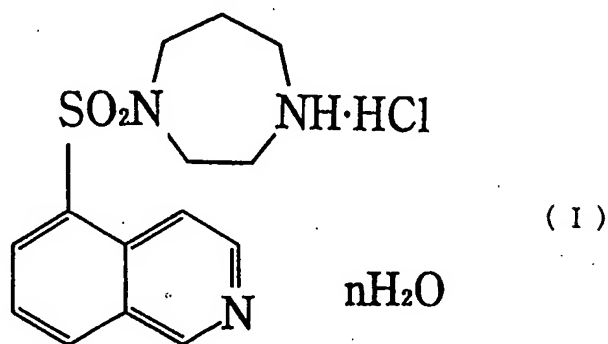
図 5 は、実施例 3 で得た塩酸ファスジル 1 / 2 水和物の赤外吸収スペクトル図である。

図 6 は、実施例 3 で得た塩酸ファスジル 1 / 2 水和物の熱分析チャート図である。

図 7 は、実施例 3 で得た塩酸ファスジル 1 / 2 水和物および実施例 1 で得た塩酸ファスジル 3 水和物の 40℃、75% RH における水分含量の経時変化図である。

発明の詳細な説明

本発明によれば、下記式



(但し、式中 n は 1 / 2 ~ 3 を意味する)

で表される水分含量が 2.5 ~ 15.5% の性質を有することを特徴とする 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩・水和物が提供される。

本発明の 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩・水和物が 3 水和物（塩酸ファスジル 3 水和物）である場合、その水分含量は約 14.0 ~ 15.5 %（結晶水から求めた理論値 14.2 %）であることを見出した。この 3 水和物の赤外分光光度計による赤外吸収スペクトルは図 3 に示す通り、 1630 cm^{-1} 付近（イソキノリン骨格に基づく骨格振動、 $\nu_{aromatic}$ ）、 1598 cm^{-1} 付近（イソキノリン骨格に基づく骨格振動、 $\nu_{aromatic}$ ）、 1150 cm^{-1}

m^{-1} 付近（スルホンアミドの対称伸縮振動、 $\nu_{\text{symmetric SO}_2}$ ）の各波数に特徴的な赤外吸収スペクトルを有し、また粉末 X 線回折の回折角（ 2θ ）は 14.2 、 16.3 、 16.9 、 23.1 、 25.7 、 36.8 付近であり、特に 23.1 、 36.8 付近に特徴的回折角が認められる。

さらに熱分析においても、1-（5-イソキノリンスルホンル）ホモピペラジン塩酸塩・3水和物（塩酸ファスジル3水和物）は図4に示す通り、3水和物特有の吸熱ピークを示した。

しかし、本発明者らがさらに鋭意研究した結果、この塩酸ファスジル3水和物は 40°C 、75% 相対湿度（RH）の条件下に放置すると、水分含量が 14.1% 付近から経時的に減少し、最終的に 2.8% から 3.0% 付近まで減少することが判明した。

従って、塩酸ファスジル3水和物を保存する場合、相対湿度90%以上に湿度管理をする必要があり、現実的には困難を伴う。

そこで、本発明者らは、保存及び製造上安定性の良好なものを開発すべく更に種々検討したところ、この1-（5-イソキノリンスルホンル）ホモピペラジン塩酸塩・3水和物（塩酸ファスジル3水和物）以外の新しい結晶が存在し、その結晶は十分な成形性を有し、且つ安定性の良好な結晶であることを見出した。この結晶は1-（5-イソキノリンス

ルホニル) ホモピペラジン塩酸塩の1/2水和物(塩酸ファスジル1/2水和物)であり、40℃、75%RH条件下、96時間の経時変化において、水分含量に変化がみられない安定なものである。より詳細には、塩酸ファスジル1/2水和物は約2.5~3.1%(結晶水から求めた理論値2.67%)の水分を含有し、赤外分光光度計による赤外吸収スペクトルは図5に示す通りであって、1620 cm⁻¹付近(イソキノリン骨格に基づく骨格振動、 $\nu_{aromatic}$)、1592 cm⁻¹付近(イソキノリン骨格に基づく骨格振動、 $\nu_{aromatic}$)、1140 cm⁻¹付近(スルホンアミドの対称伸縮振動、 $\nu_{symmetric SO_2}$)の各波数に特徴的な赤外吸収スペクトルを有し、また粉末X線回折の回折角(2 θ)は8.4、12.4、14.0、16.2、16.8、18.2、19.5、22.4、25.6付近であり、特に14.0、18.2付近に特徴的回折角が認められる。

さらに熱分析においても塩酸ファスジル1/2水和物は図6に示す通り、1/2水和物特有の吸熱ピークを示す。

本発明の水和物の好ましい具体例としては、nが1/2であって水分含量が2.5~3.1%である1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン塩酸塩・1/2水和物(塩酸ファスジル1/2水和物)、及びnが3であって水分含量が14.0~15.5%である1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン塩酸塩・3水和物(塩酸ファス

ジル 3 水和物) が挙げられ、このうち、特に 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩・1 / 2 水和物 (塩酸ファスジル 1 / 2 水和物) が好適である。

さらに、塩酸ファスジル 1 / 2 水和物の好ましい例としては、例えば、赤外分光光度計による赤外吸収スペクトルとして 1620 cm^{-1} 付近 (イソキノリン骨格に基づく骨格振動、 ν_{aromatic})、 1592 cm^{-1} 付近 (イソキノリン骨格に基づく骨格振動、 ν_{aromatic})、 1140 cm^{-1} 付近 (スルホンアミドの対称伸縮振動、 $\nu_{\text{symmetric SO}_2}$) の各波数に特徴的なスペクトルを有し、また粉末 X 線回折の回折角 (2θ) としては 14.0 、 18.2 付近に特徴的回折角を有することを特徴とする水和物が挙げられる。

本発明の 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩 (塩酸ファスジル) の水和物結晶を得る方法は特に限定されないが、例えば、次の方法によって得ることができる。まず、例えば、前記の化学合成法に関する文献に記載の方法によって塩酸ファスジルの無水粗結晶を製造し、この無水粗結晶を $40 \sim 80^\circ\text{C}$ の温水に $40 \sim 50\%$ の濃度になるように溶解し、その溶解液をメンブランフィルターで濾過後、 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ の温度条件下で 2 日間攪拌、冷却晶析する。この析出した結晶を $20 \sim 25^\circ\text{C}$ で乾燥することにより塩酸ファスジル 3 水和物を得ることができる。さらに、この塩酸ファスジル 3 水和物を、例えば、 $40^\circ\text{C} \sim 70^\circ\text{C}$ で $2 \sim 100$

時間乾燥することにより好適な塩酸ファスジル1/2水和物を得ることができる。

尚、1/2を超えて3未満の水和物も、乾燥のやり方を調節することにより容易に調製することができる。

この様にして得られた塩酸ファスジル水和物の投与は、公知の塩酸ファスジル無水物の投与と同様の形態及び方法で行うことができる。

尚、塩酸ファスジル1/2水和物はマウス（雄性）経口急性毒性試験においてLD₅₀は280～285mg/kgであり、ラット（雄性）経口急性毒性試験においてのLD₅₀は345～360mg/kgであった。一方、薬効面でイヌにおける大腿動脈および椎骨動脈血流量増加を静脈内投与0.3mg/kgで測定したところ大腿動脈の血流量増加は45%、椎骨動脈の血流量増加は198%みられるといった良好な結果を示した。また、塩酸ファスジル3水和物も同様の薬効を有するものであった。

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例および実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

参考例1

ホモピペラジン（8.8kg）のクロロホルム溶液（40リットル）に、5-イソキノリンスルホンクロリド（5.0kg）のクロロホルム溶液（40リットル）を氷冷下、1

時間で滴下した。氷冷下、さらに1時間攪拌反応させた後、反応液を2N塩酸水溶液で抽出した。水層を10%水酸化ナトリウム水溶液でpH10とし、クロロホルム(8.0リットル)で抽出した。クロロホルム層は水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(日本国和光純薬工業(株)製ワコーゲルC-200)150kg、展開溶剤5%メタノール/クロロホルム(体積比)を用いるカラムクロマトグラフィーによって分離し、ファスジル(6.01kg, 89%)を得た。

元素分析; 測定値(理論値)

C: 57.59% (57.71%), H: 5.92% (5.88%), N: 14.29% (14.42%), S: 10.83% (11.00%)

このファスジル2.0kgをメタノール(10リットル)に懸濁させ、水(10リットル)および1N塩酸水溶液6.57リットルを加え、40℃に加温し溶解させた。溶液を減圧下乾固し、水:メタノール(容積比2:1)5リットルで再結晶し、析出した結晶を120℃、8時間乾燥することによって塩酸ファスジル無水結晶(2.01kg, 89%)を得た。

元素分析; 測定値(理論値)

C: 51.01% (51.29%), H: 5.47% (5.53%), N: 12.80% (12.82%), S: 10.

14% (9.78%), C1:10.53% (10.81%)

本品の水分含量は0.33%を示し、赤外吸収スペクトルは図1に、粉末X線回折の回折角(2θ)は14.7、16.6、17.5、20.5、24.6、25.5付近であった。また熱分析においても図2に示す様に、無水物特有の分析結果を示すものであった。

実施例 1

上記参考例1で得られた塩酸ファスジル無水結晶210gを50℃に加温した水525mlに溶解し、メンブラン(0.8μm)フィルターで濾過した後、濾液を5℃に保ち、2日間攪拌させることによって冷却晶析した。その析出した結晶を吸引濾過後、25℃で6時間乾燥し、塩酸ファスジル3水和物190g(収率78%)を得た。

本品の水分含量は14.0%~15.5%(カールフィッシャー法)(理論値14.2%)を示し、赤外吸収スペクトルは図3に、粉末X線回折の回折角(2θ)は14.2、16.3、16.9、23.1、25.7、36.8付近であり、また熱分析においても図4に示す様に、3水和物特有の分析結果を示すものであった。

実施例 2 及び比較例

実施例1の如くして得られた塩酸ファスジル3水和物および参考例1の如くして得られた無水結晶の各々200mgを正確に計量し、8mmφ、12Rの臼杵およびハンドプレス

を用いて各打錠圧（400～1,400 kg）で打錠し、その錠剤硬度を測定（日本国岡田精工製錠剤硬度計TS-50N）することによって3水和物と無水結晶の成形性を比較検討した。尚、錠剤硬度の測定については、モーター駆動により錠剤に加重し、錠剤が割れたときの加重量を錠剤硬度（単位：kg）とした。

その結果を表1に示す。

表1 （錠剤硬度：kg）

打錠圧 (kg)	無水結晶（比較例）			3水和物		
	テスト No. 1	テスト No. 2	No. 1と No. 2の 平均	テスト No. 1	テスト No. 2	No. 1と No. 2の 平均
400	0.6	0.9	0.8	4.0	4.8	4.4
600	2.8	3.5	3.2	8.7	8.5	8.6
800	5.8	4.9	5.4	8.5	8.4	8.5
1,000	6.4	6.6	6.5	8.3	8.9	8.6
1,200	6.9	7.5	7.2	8.5	8.1	8.3
1,400	8.6	8.0	8.3	8.9	8.4	8.7

この表1から明らかな通り、無水結晶では打錠圧の増加に伴い錠剤硬度が上昇するものの、8 kgの錠剤硬度を得るためには1,400 kgの打錠圧が必要であった。一方、3水和物は、無水結晶の場合に比較して、低い打錠圧で高い錠剤硬度を示し、良好な成形性を示した。

このことから、塩酸ファスジル3水和物は、錠剤化において成形性に優れた性質を有し、製造において簡便に得られる結晶形であることが分かる。また、成形性が優れるので、高含量製剤（錠剤）においても賦形剤や崩壊剤の使用量が少なくて済み、小型で服用の簡便な製剤を製造可能である。

しかしながら、後述する如く、塩酸ファスジル3水和物は水分含量の経時変化が生じるという、安定性における問題があった。

実施例 3

上記実施例1と同様にして得られた塩酸ファスジル3水和物190 gを40℃、10時間乾燥（75% RH）し、塩酸ファスジル1/2水和物167 g（収率100%）を得た。

本品の水分含量は2.5%～3.1%（カールフィッシャー法）（理論値2.67%）を示し、赤外吸収スペクトルは図5に、粉末X線回折の回折角（ 2θ ）は8.4、12.4、14.0、16.2、16.8、18.2、19.5、22.4、25.6付近であり、また熱分析においても図6に示す様に、1/2水和物特有の分析結果を示すものであった。

実施例 4

本発明の塩酸ファスジル 1 / 2 水和物および塩酸ファスジル 3 水和物を各々 20 g をシャーレに入れ、40℃、75% RH に保った恒温恒湿機（日本国タバイ製：PH-2G 型）に開封状態で放置し、水分含量の経時変化をカールフィッシャー装置で測定した。この条件で水分含量の経時変化を測定することによって 3 水和物と 1 / 2 水和物の安定性を比較検討した。

その結果を表 2 および図 7（図中●-●は 3 水和物、○-○は 1 / 2 水和物の場合を示す）に示す。

表 2

	塩酸ファスジル 1 / 2 水和物の水分値 (%)	塩酸ファスジル 3 水和物の水分値 (%)
開始時	3.01%	14.11%
1 時間	2.94%	9.13%
2 時間	2.83%	2.99%
4 時間	3.05%	3.00%

表 2 に示す様に、塩酸ファスジル 3 水和物では 2 時間経過すると水分含量が 14.11% から 2.99% に変化する不安定なものであるのに対して、1 / 2 水和物は水分含量は変

化することも無く、良好な安定性を示した。また、1/2水和物は同一条件下96時間経過後も安定なものであった。

実施例 5

本発明の実施例3で得られた塩酸フラスジル1/2水和物の200mgを正確に計量し、8mm、φ12Rの臼杵およびハンドプレスを用いて各打錠圧(400～1400kg)で打錠した後、その錠剤硬度を測定(日本国岡田精工製錠剤硬度計TS-50N)し、その成形性を実施例2及び比較例の結果と比較検討した。

その結果を表3に示す。

表3

(錠剤硬度: kg)

	無水結晶(比較例)			3水和物			1/2水和物		
打錠圧 (kg)	テスト No. 1	テスト No. 2	No.1と No.2の 平均	テスト No. 1	テスト No. 2	No.1と No.2の 平均	テスト No. 1	テスト No. 2	No.1と No.2の 平均
400	0.6	0.9	0.8	4.0	4.8	4.4	0.4	0.7	0.6
600	2.8	3.5	3.2	8.7	8.5	8.6	4.5	5.3	4.9
800	5.8	4.9	5.4	8.5	8.4	8.5	7.0	7.4	7.2
1,000	6.4	6.6	6.5	8.3	8.9	8.6	8.3	7.9	8.1
1,200	6.9	7.5	7.2	8.5	8.1	8.3	7.9	8.7	8.3
1,400	8.6	8.0	8.3	8.9	8.4	8.7	8.5	8.3	8.4

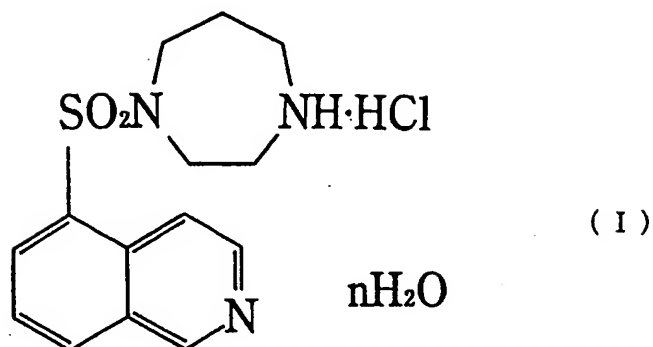
この表3から明らかな通り、1/2水和物は、無水結晶の場合に比較して低い打錠圧でより高い錠剤硬度を示し、良好な成形性を示した。

産業上の利用可能性

本発明は、良好な成形性を有する、新規な塩酸フェスジル水和物を提供する。本発明の1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン塩酸塩・水和物は1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン塩酸塩・無水物と比較して成形性が極めて優れるので、錠剤への製剤化過程において、比較的低い打錠圧でも十分な錠剤硬度が得られる。また、打錠圧が低くてすむので、錠剤の溶出性も良好であるばかりでなく、打錠の際の臼と杵の摩損も抑えることができるなど、大きな利点を有している。

請求の範囲

1. 下記式



(但し、式中 n は $1/2 \sim 3$ を意味する)

で表される、水分含量が $2.5 \sim 15.5$ 重量% (カールフィッシャー法) の性質を有することを特徴とする 1-(5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩・水和物。

2. 式 (I) において、 n が $1/2$ であり、水分含量が $2.5 \sim 3.1$ 重量% (カールフィッシャー法) である請求項 1 記載の 1-(5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩・水和物。

3. 式 (I) において、 n が 3 であり、水分含量が $14.0 \sim 15.5$ 重量% (カールフィッシャー法) である請求項 1 記載の 1-(5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩・水和物。

FIG.1

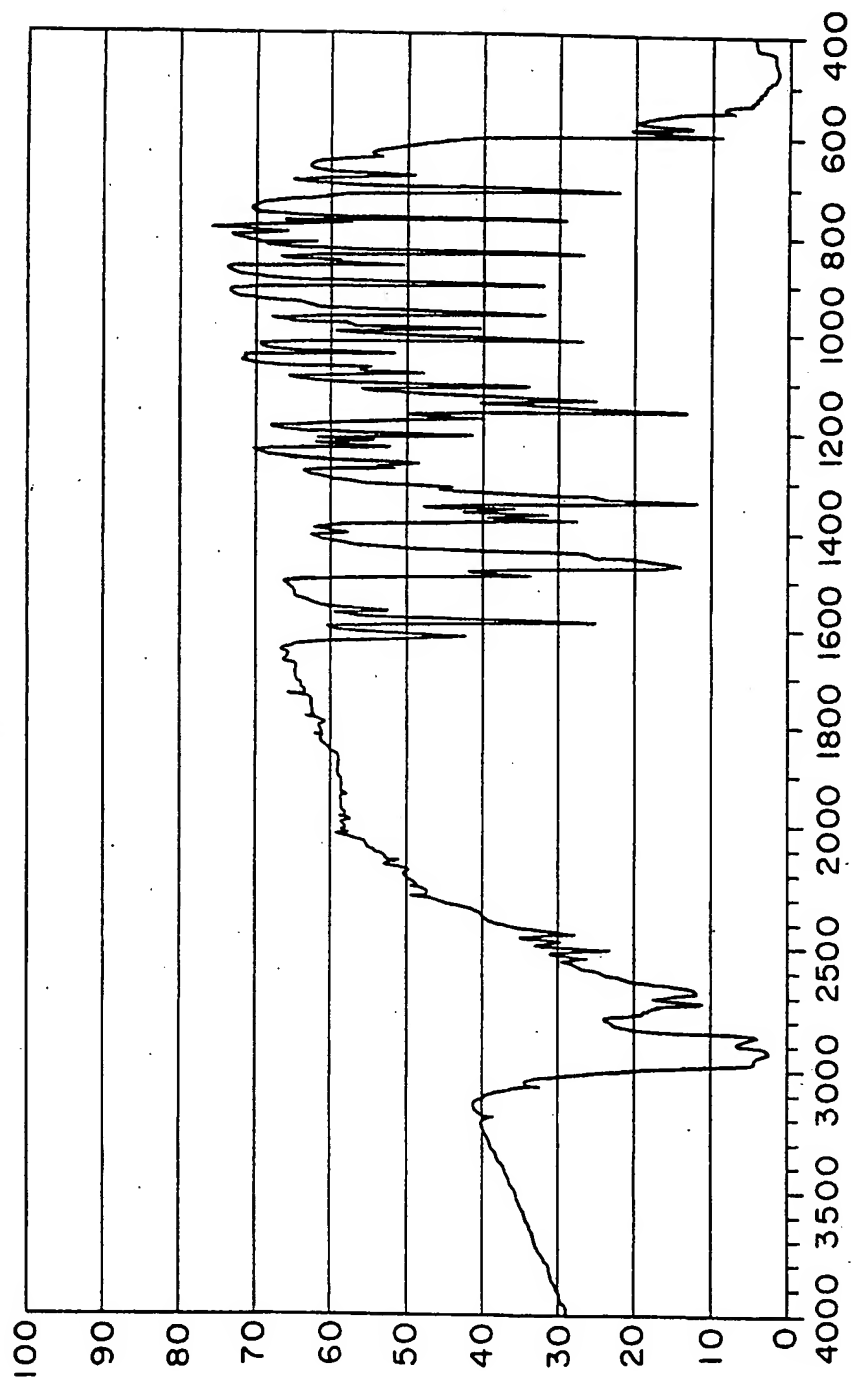


FIG. 2

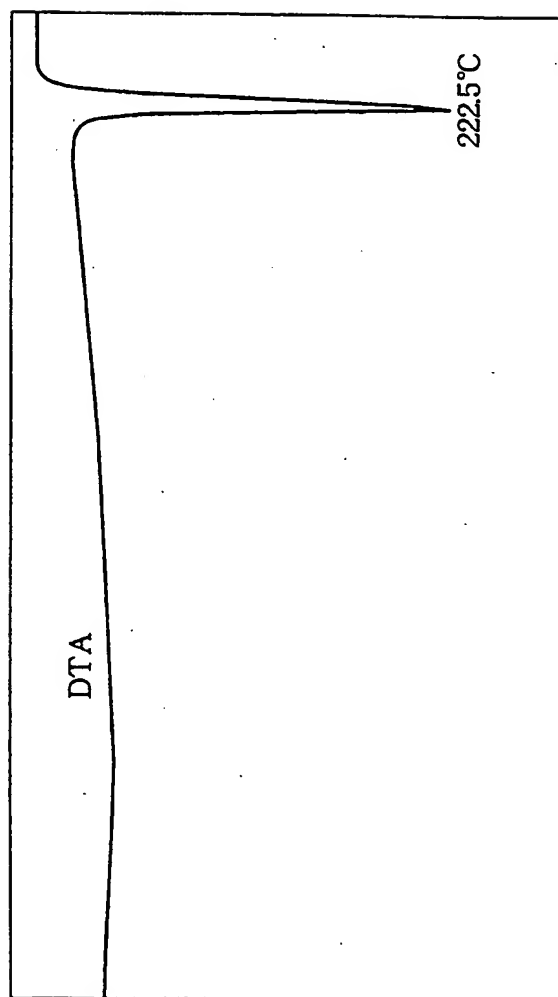


FIG. 3

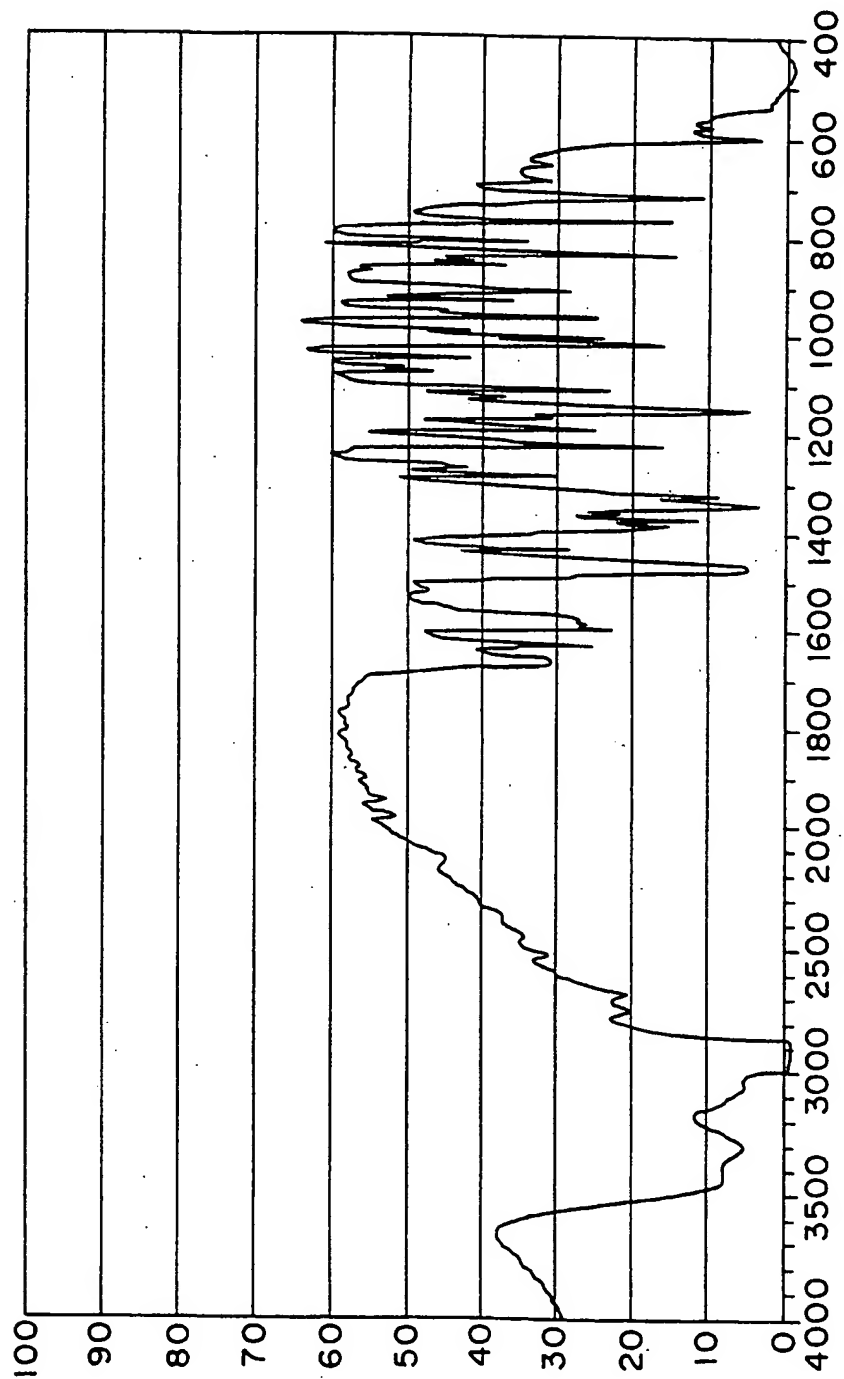


FIG. 4

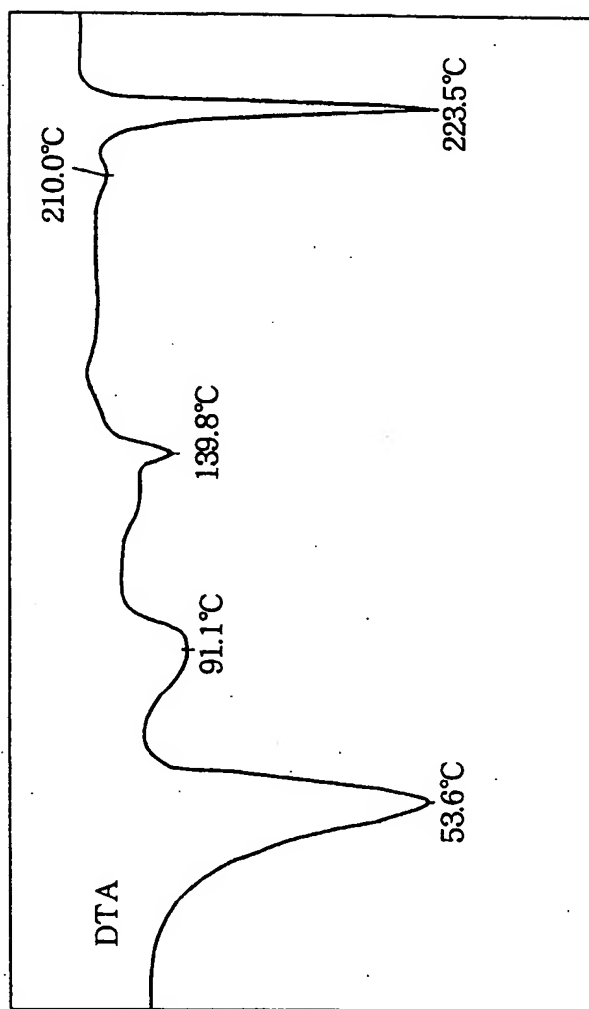


FIG. 5

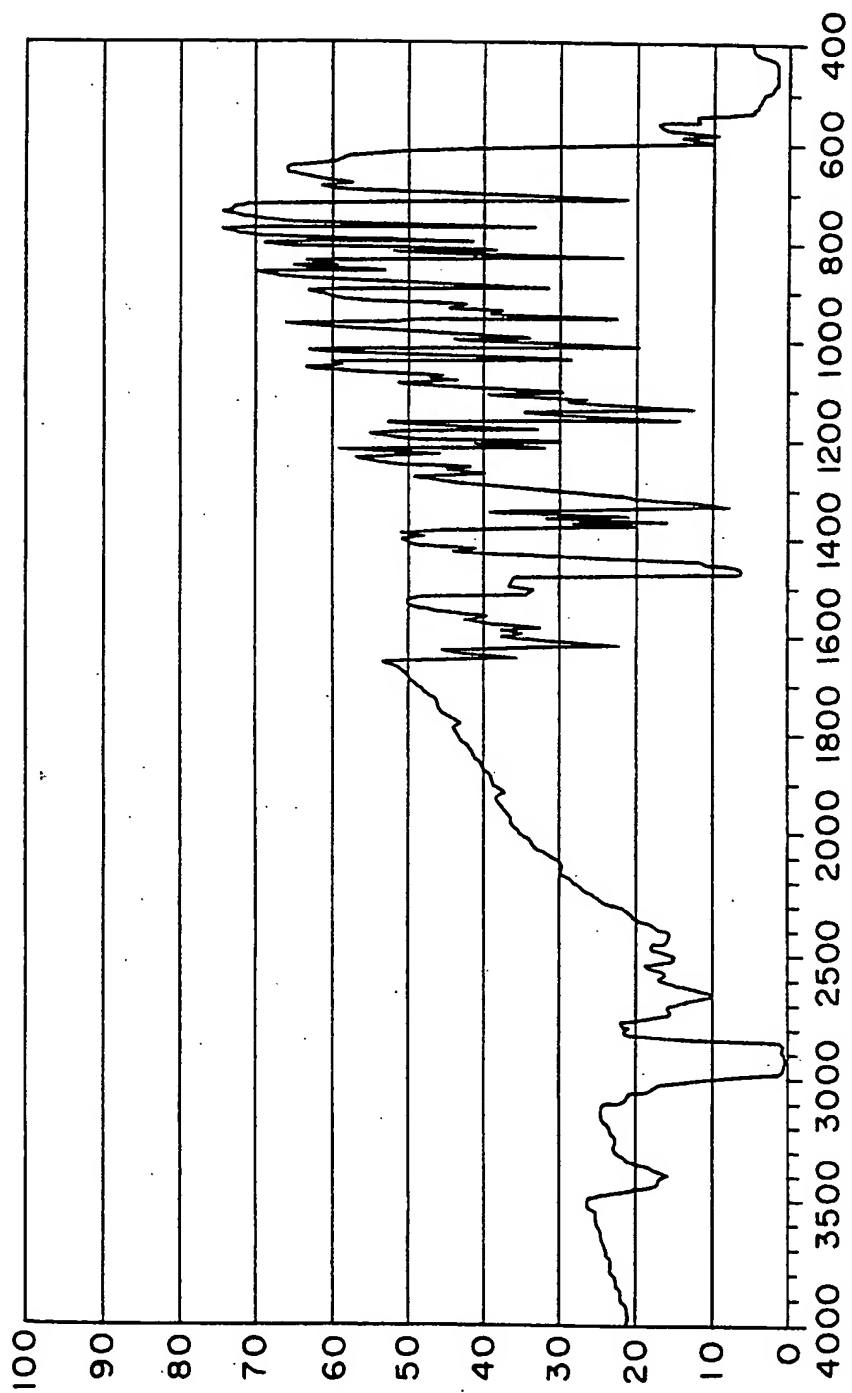


FIG.6

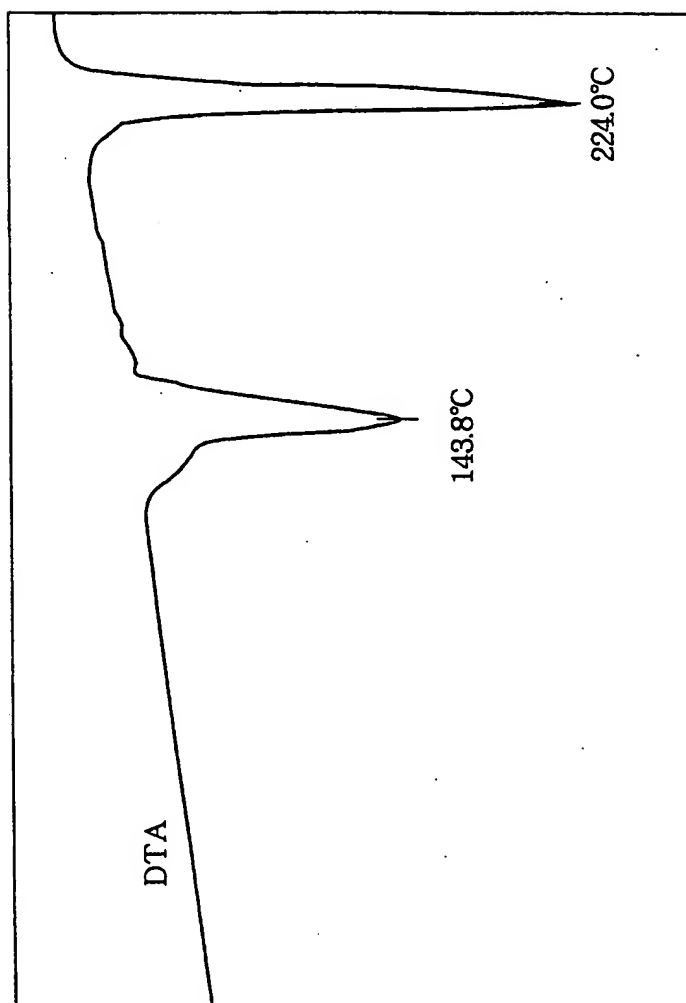
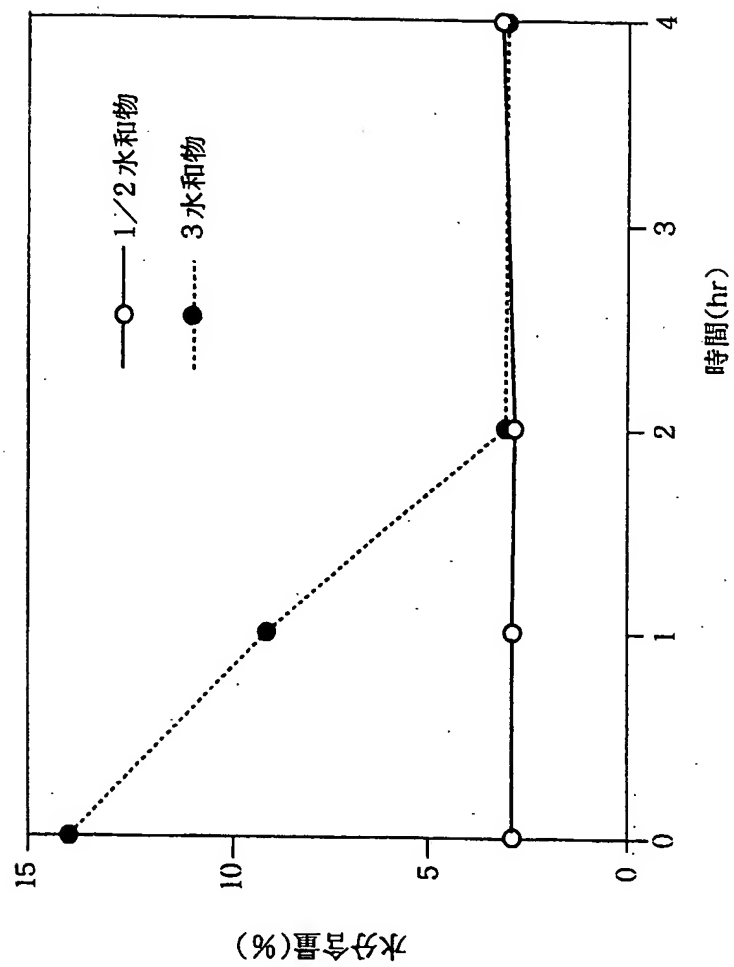


FIG. 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01698

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D401/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 7-41424, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), February 10, 1995 (10. 02. 95), Full descriptions (Family: none)	1 - 3
A	JP, 6-293643, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), October 21, 1994 (21. 10. 94), Full descriptions (Family: none)	1 - 3
A	JP, 6-80569, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), March 22, 1994 (22. 03. 94), Full descriptions & WO 94/05290, A1	1 - 3
A	JP, 4-278094, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), October 2, 1992 (02. 10. 92), Full descriptions (Family: none)	1 - 3
A	JP, 2-256617, A (Asahi Chemical Industry Co.,	1 - 3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
August 22, 1996 (22. 08. 96)

Date of mailing of the international search report
September 3, 1996 (03. 09. 96)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01698

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Ltd.), October 17, 1990 (17. 10. 90), Full descriptions (Family: none) JP, 61-152658, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), July 11, 1986 (11. 07. 86), Full descriptions & JP, 61-227581, A & EP, 187371, A & US, 4678783, A	1 - 3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl⁶ C07D401/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl⁶ C07D401/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 7-41424, A (旭化成工業株式会社), 10. 2月. 1995 (10. 02. 95), 全文 (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 6-293643, A (旭化成工業株式会社), 21. 10月. 1994 (21. 10. 94), 全文 (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 6-80569, A (旭化成工業株式会社), 22. 3月. 1994 (22. 03. 94), 全文&WO, 94/05290, A1	1-3
A	JP, 4-278094, A (旭化成工業株式会社), 2. 10月. 1992 (02. 10. 92), 全文 (ファミリーなし)	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 08. 96

国際調査報告の発送日

03.09.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 2-256617, A (旭化成工業株式会社), 17. 10月. 1990 (17. 10. 90), 全文 (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 61-152658, A (旭化成工業株式会社), 11. 7月. 1986 (11. 07. 86), 全文& JP, 61-227581, A& EP, 187371, A&US, 4678783, A	1-3